

-Bromoketosteroidの合成ならびに立体配座解析 に関する研究

著者	工藤 俊博
号	99
発行年	1974
URL	http://hdl.handle.net/10097/15109

氏 名 (本 籍)	く どう とし ひろ 工 藤 俊 博
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 第 9 9 号
学位授与年月日	昭 和 4 9 年 1 2 月 1 1 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 α -Bromoketosteroid の合成ならび
に立体配座解析に関する研究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教授 南 原 利 夫 教授 亀 谷 哲 治

教授 加 藤 鉄 三

論文内容要旨

Estratriene ならびに androstane 系ステロイドはそれぞれ C_{18} , C_{19} の基本構造からなり内因性ステロイドホルモンとしては estradiol, testosterone に代表される。いずれも A, D 環に酸素官能基を有し, C/D 環の融合形式は 13β , 14α -trans である。これらステロイドが示す顕著なホルモン作用は化学構造上環の融合形式とステロイド核の両極, とりわけ D 環における官能基が重要な因子と推測される。内因性ステロイドを C/D-cis に修飾すると一般にホルモン作用は消失, あるいは著しく減弱する。しかし, 化学修飾は primary function を抑えるとともに時として secondary function を増強することがある。たとえば 16α -chloroestrone methyl ether ではハロゲンの導入により女性ホルモン作用は抑えられ低コレステロール作用の non-endocrine action がクローズアップされる。

近年ステロイドホルモンの作用機構は分子レベルで論じられ立体配座という概念の導入が必要とされるにいたっている。一方, 立体配座解析には紫外 (UV), 赤外 (IR), 核磁気共鳴スペクトル, 旋光分散 (ORD), 円二色性 (CD) 曲線, 双極子能率, ポーラログラフィー, X 線回折など物理化学的方法が利用される。従来, ステロイド D 環の立体配座解析は C/D-trans 系で試みられ C/D-cis, とりわけ 13α , 14α 系ではみるべき成果に乏しい。

今回以上のような観点から天然ステロイドを化学修飾した変形ステロイド剤の開発を目標として C/D-trans および C/D-cis 系の α -bromo- 16 -, 17 -ketosteroid を合成した。さらに分光学的データに基づいて炭素-ハロゲン結合の性質を明らかにするとともに融合シクロペンタノン環の立体配座解析を試みた。また, 立体配座解析の一手法としてポーラログラフィーの適用を検討し, その有用性を明らかにした。

1. Ketosteroid のガスクロマトグラフィー

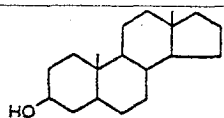
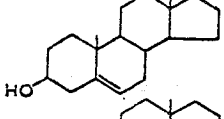
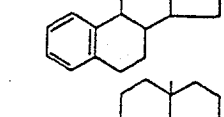
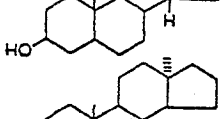
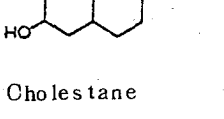
16 -および 17 -ketosteroid 異性体を相互に弁別する必要に迫られることが多いが両者は物理的性質が酷似しガスクロマトグラフィー (GLC) においても単一ピークを与えるにすぎない。そこで両者の構造上の差異を拡大して分離することを企てた。まず, ヒドロキシルアミンを反応させて oxime とし, さらに TMS 化すると生成する O-TMS oxime は OV- 17 , SE- 30 カラムで良好な分離を示した。ついで 5 組の 16 -および 17 -ketosteroids について steroid number (SN) を測定したところ Δ SN は一定の値を示すことが明らかとなったがこの種の誘導体調製法は構造解析の一助になるものと期待される (Table I)。

つぎに dehydroisoandrosterone とその光化学反応において生成する 13α -dehydro-isoandrosterone の GLC 分離を試み SE- 30 カラムを用いるとき明確に分離することが判明

した。そこで androsta-1,4-diene-3,17-dione を内部標準物質とする定量法を組み立て光化学反応の推移を追跡した結果照射時間 2.5 hr で 13 α -dehydroisoandrosterone が最も収率よく得られることが判明した (Fig. 1)。

Table I

Relative Retention Times of Isomeric 16- and 17-Oxosteroids

Compound structure	Position of keto group	Free ^a		NOTMS derivative ^b	
		1.5% SE-30	2% OV-17	1.5% SE-30	2% OV-17
 (I)	16	0.42	0.90	0.86	0.95
	17	0.42	0.91	0.82	0.80
 (II)	16	0.40	0.90	0.85	0.96
	17	0.39	0.89	0.79	0.80
 (III)	16	0.21	0.43	0.36	0.59
	17	0.22	0.43	0.34	0.49
 (IV)	16	0.43	0.91	0.70	0.75
	17	0.41	0.85	0.81	0.79
 (V)	16	0.40	0.79	0.68	0.73
	17	0.39	0.68	0.58	0.53
Cholestane		1.00 (13.2min)	1.00 (10.8min)	1.00 (13.2min)	1.00 (10.8min)

^a Sample without any pretreatment.

^b Trimethylsilylated product of the oxime.

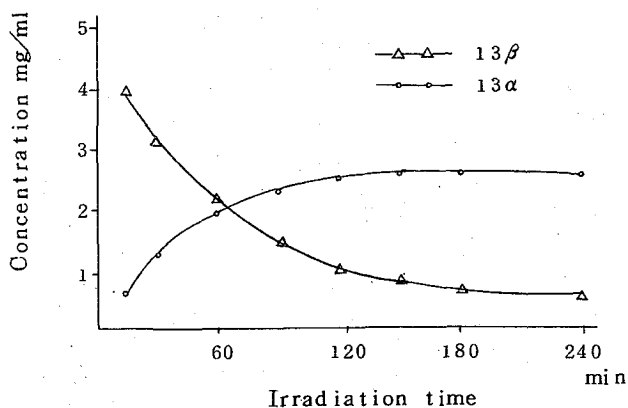
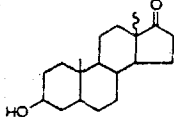
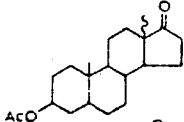
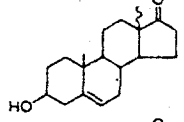
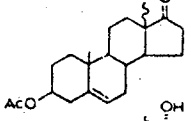
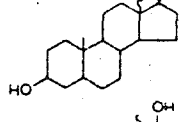
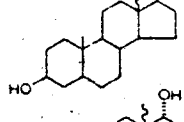
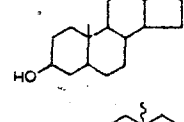
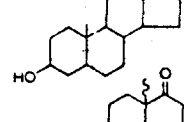
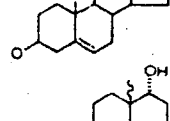
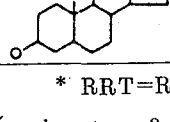


Fig. 1 Change in composition of the irradiation product derived from dehydro-isoandrosterone.

Table II

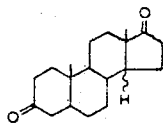
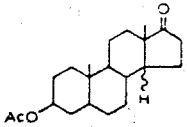
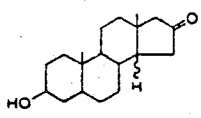
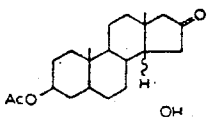
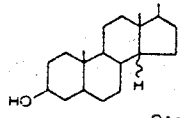
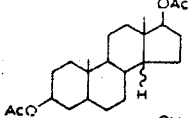
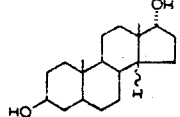
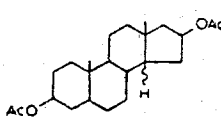
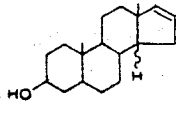
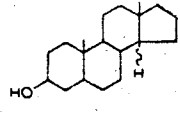
Steroid Numbers of C-13-Epimeric Androstane Derivatives

Compound structure	Configuration of C-13-CH ₃	RRT*	SN*	ΔSN*
	α	0.358	23.0	-0.6
	β	0.424	23.6	
	α	0.510	24.4	-0.6
	β	0.606	25.0	
	α	0.348	22.9	-0.6
	β	0.414	23.5	
	α	0.419	23.6	-0.6
	β	0.484	24.2	
	α	0.410	23.4	-0.5
	β	0.444	23.9	
	α	0.383	23.2	-0.6
	β	0.438	23.8	
	α	0.378	23.2	-0.6
	β	0.434	23.8	
	α	0.202	20.7	-0.6
	β	0.227	21.3	
	α	0.444	23.9	-0.6
	β	0.530	24.5	
	α	0.494	24.2	-0.6
	β	0.575	24.8	

* RRT=Relative retention time(cholestane 19.8min); SN=steroid number (androstane 2.6min); ΔSN=steroid number contribution for C/D-*cis*.

Table III

Steroid Numbers of C-14-Epimeric Androstane Derivatives

Compound structure	Configuration of C-14-H	RRT*	SN*	ΔSN^*
	α	0.459	24.0	-0.1
	β	0.454	23.9	
	α	0.606	25.0	-0.1
	β	0.590	24.9	
	α	0.444	23.9	-0.1
	β	0.438	23.8	
	α	0.611	25.2	-0.1
	β	0.609	25.1	
	α	0.438	23.8	0.0
	β	0.438	23.8	
	α	0.868	26.5	-0.1
	β	0.863	26.4	
	α	0.444	23.9	0.0
	β	0.444	23.9	
	α	0.878	26.6	-0.1
	β	0.873	26.5	
	α	0.227	21.3	-0.1
	β	0.217	21.2	
	α	0.237	21.4	-0.1
	β	0.232	21.3	

* RRT=Relative retention time (cholestane 19.8min); SN=steroid number (androstane 26min); ΔSN =steroid number contribution for C/D-*cis*.

因みに 13α , 14α -ならびに 13β , 14β - cis 系化合物各 10 組をとりあげそれぞれの SN をもとめてみた。Table II, III にみられるごとく O/D - cis 融合の SN におよぼす寄与 (Δ SN) はそれぞれ 13α , 14α 体が 0.6, 他方 13β , 14β 体が 0.1 と一定の値を示した。これらのデータは GLC による環融合形式の弁別に役立つものと思われる。

2. C/D - trans 型 α - Bromo - 16 - ketosteroid の合成ならびに立体配座解析

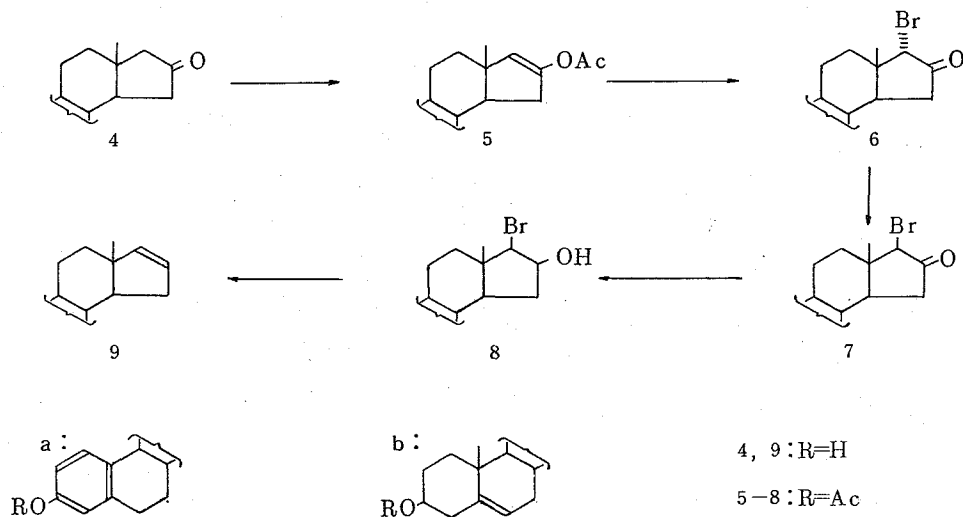


Chart 1

まず, 17 - ketosteroid を出発原料に用い, 対応する 16 - ketosteroid に誘導する合成経路について検討した。すなわち $3,16\beta$ - dihydroxyestra - 1,3,5 (10) - trien - 17 - one diacetate (1) を水素化ホウ素ナトリウム還元により 16β , 17β - dio[16 - acetate (2) に導き, ついで塩化メシルと反応させて得られる mesylate (3) をアルカリで処理し 16 - ketone 体 (4a) を製した。つぎに estrone - 16 (4a) をイソプロペニルアセテートと無水 p - トルエンスルホン酸により Δ^{16} - enol 体 (5a) とし, ブロム化して 17α - bromo - 16 - ketone (6a) を得, さらに (6a) をアルカリで異性化させ 17β - bromo - 16 - ketone (7a) に導いた。これら 17 - bromo - 16 - ketone の構造は Fieser らの方法に準じて決定した。すなわち (7a) を氷冷下水素化アルミニウムリチウム ($LiAlH_4$) 還元に付して bromohydrin (9a) としたのち亜鉛末で還元するとき Δ^{16} 体 (9a) が得られたことから確認された (Chart 1)。一方 androst - 5 - en - 16 - one (4b) も同様に Δ^{16} - enol 体 (5b) を経て 17α - bromo - 16 - ketone (6b) とし, 異性化により 17β - bromo - 16 - ketone (7b) に導いた。

これら 16 - ketone 体および 17 - bromo - 16 - ketone の分光学的データを一括して Table IV にかかげた。Estratriene, androst - 5 - ene いずれの系においても 2 つの C_{17} - Br 結

合が等価でないことはIR, UV, ORDのパラメーターから明らかであり, 17α はquasi-axial, 17β はquasi-equatorial, したがってD環はhalf-chair型をとるものと結論された。

Table IV Rotatory Dispersion and Spectral Data

	IR ν_{max} (cm^{-1})	$\Delta\nu$ (cm^{-1})	UV λ_{max} (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)	RD _{MeOH} ^{1st} (nm)	extremum [ϕ]	$\Delta\lambda$ (nm)
Androst-5-ene series							
16-Ketone(IVb-Ac)	1747		291		314	-13449°	
17 α -Bromo-16-ketone(VIb)	1756	9	316	25	346	-2148°	32
17 β -Bromo-16-ketone(VIIb)	1763	16	297	6	324	-7697°	10
Estratriene series							
16-Ketone(IVa-Ac)	1747		—		314	-11723°	
17 α -Bromo-16-ketone(VIa)	1757	10	—	—	349	-1674°	35
17 β -Bromo-16-ketone(VIIa)	1763	16	—	—	322	-11341°	8
5 α -Androstane series							
16-Ketone	1746		299		314	-15885°	
17 α -Bromo-16-ketone	1756	8	316	17	350	-2159°	36
17 β -Bromo-16-ketone	1764	18	—	—	—	—	—

3 13α 系 α -Bromoketosteroidの合成ならびに立体配座解析

まず 13α -estrone(10)を NaBH_4 還元で付し, 17α -ol(11a)と 17β -ol(12a)を7:10の割合で得た。常法にしたがって Δ^{16} -enol体(13)に導き, ついでブロム化により 16α -および 16β -bromo- 17 -ketone(14), (15)を得た。これらの構造はFieserらの方法に準じて決定した。すなわち(14), (15)を LiAlH_4 還元で付して得られるbromo-hydrin(16), (17)がアルカリ処理によりいずれも 17 -ketone(10)に誘導されることから共にcis-bromohydrinであることが判明した。さらに(16)は接触還元で脱ハロゲン化後アセチル化により(11b)に導かれることから 16α , 17α -bromohydrin, 一方(17)も(16)と同様に誘導されることから β -cis-bromohydrinと結論された。これら 16 -bromoketone(14), (15)をそれぞれアルカリで異性化させて得られる平衡混合物は3:1の量比からなり(14)の方が(15)より熱力学的に安定なことが判明した(Chart 2)。

つぎに 16 -ketone(22)の合成をGallagherらの方法に準じて試みた。まず(13)をm-クロル過安息香酸で酸化して得られる α -epoxyacetate(18)を硫酸で処理した後アセチル化して 17 -keto- 16α -ol acetate(19)を製した。ついで(19)をアルカリで処理するとケトール転位をおこし 16 -keto- 17α -ol acetate(20)を与えたが大部分は空気酸化を受けて(21b)を生成するため低収率にとどまった。このためC/D-cisがdiosphenol型(21a)をとる性質を利用して(22)を合成する方法を検討した。(10)をpotassium tert-butoxideの存在下空気酸化に付して(21a)を得, つぎにベンジル化して 16 -benzyl体(21c)に導いた。(21c)を LiAlH_4 還元, 脱ベンジル化, ついでアセチル化により一挙に(20)を好

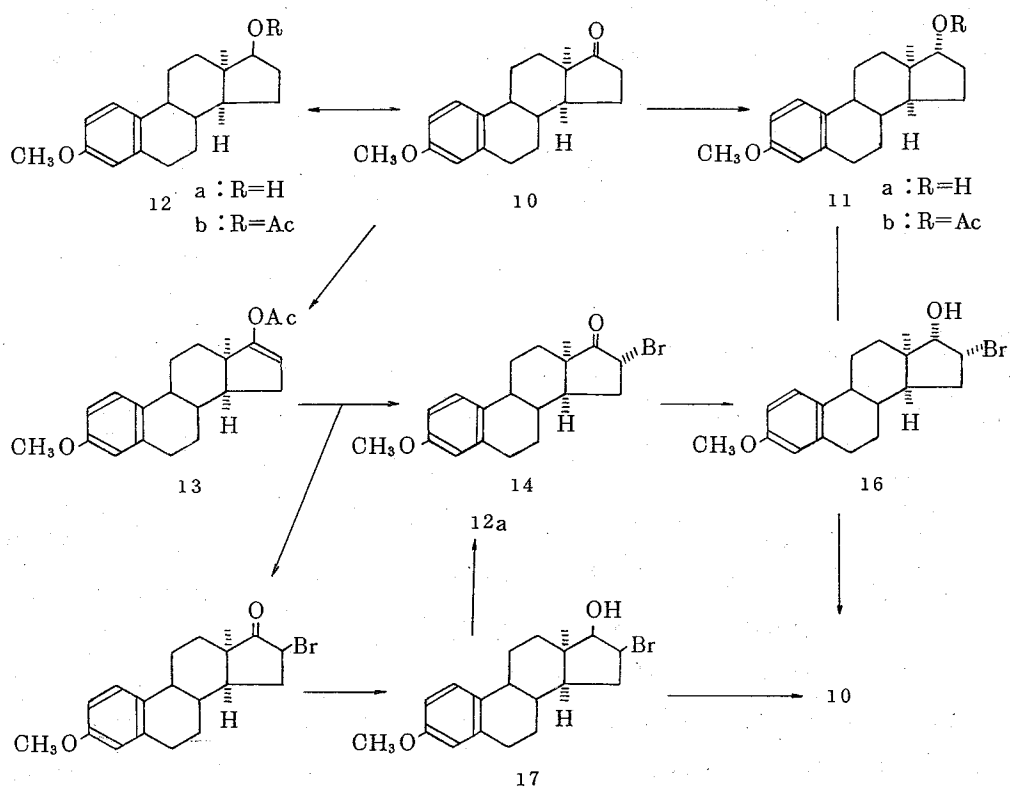


Chart 2

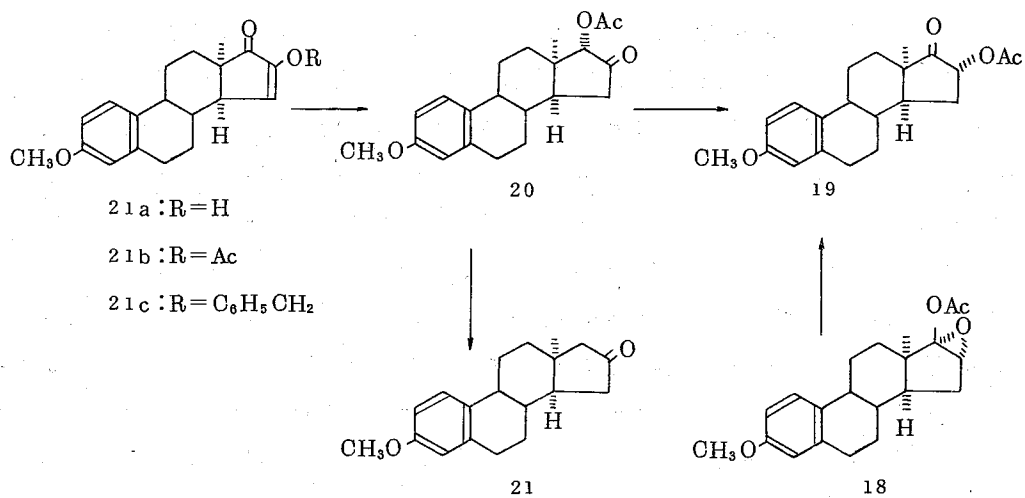


Chart 3

収率で製した。(20)を亜鉛末還元で付して目的とする(22)を収率よく得ることができた(Chart 3)。(22)をエノール化反応に付すと Δ^{15} と Δ^{16} の混合物(23)を、ついでブロム化により 15α -および 17α -bromo-16-ketone(24),(25)を与えたがそれぞれを LiAlH_4 還元, ついでアセチル化により bromohydrin acetate (26),(27)に導いた。(26),(27)はアルカリ処理により16-ketone(22)に誘導されることから明らかに cis-bromohydrin であり, さらに亜鉛末還元により Δ^{15} 体(28), Δ^{16} 体(29)を与えることを考え合せ(24)は 15α -bromo-16-ketone, 他方(25)は 17α -bromo-16-ketoneであると結論された(Chart 4)。

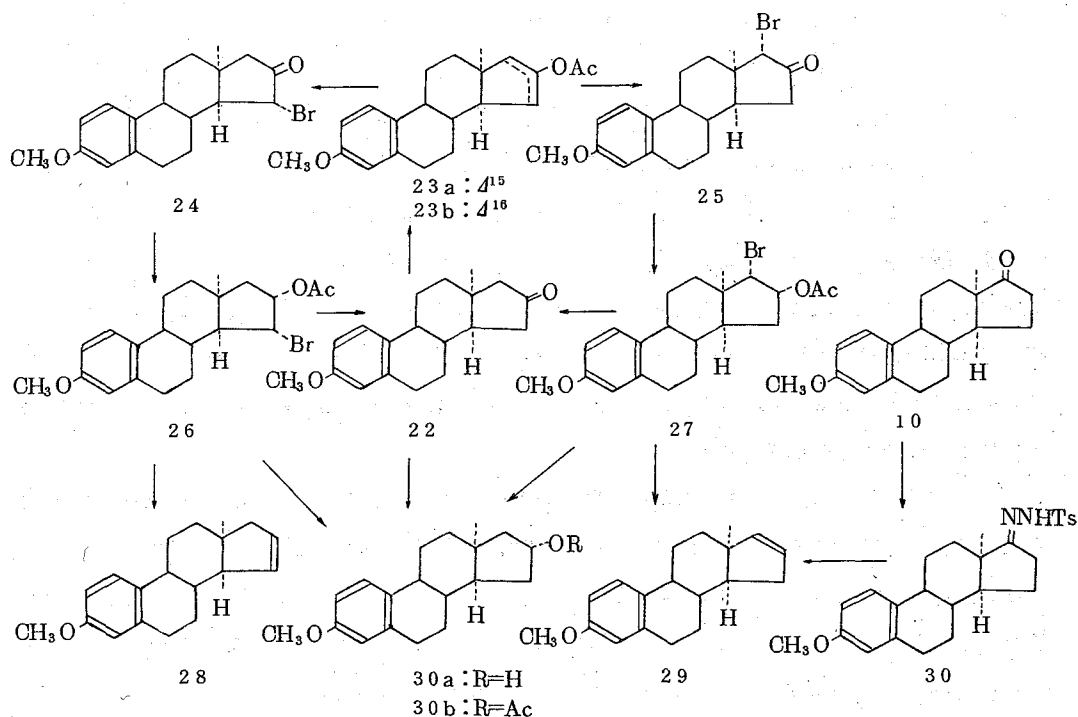


Chart 4

ここに得られた16-, 17-ketoneならびにそれらの α -bromo体の分光学的データをTable Vに一括した。まず17-ketoneの α -bromo体の $\text{C}_{16}-\text{Br}$ 結合はIR, CD, ORDの Δ 値からみてbisectionalでありD環の立体配座は 13α -androstaneと同様envelope型をとるものと結論された。一方, 15α -bromo-16-ketoneの 15α はbisectional, 17α -bromo-16-ketoneはquasi-equatorialであり, D環はhalf-chair型をとるものと結論された。

Table V Spectral Data

Substance	IR		ORD		[ϕ]	CD		[θ]
	ν_{max} CCl ₄ cm ⁻¹	$\Delta\nu$ λ cm ⁻¹	λ MeOH nm	$\Delta\lambda$ extrem nm		λ_{max} MeOH nm	$\Delta\lambda$	
17-Ketone	1741		317	-	3450°	304		- 1350
16 β -Bromo-17-ketone	1751	+10	329	+12	+ 2100°	309	+ .5	+ 1950
16 α -Bromo-17-ketone	1753	+12	342	+25	- 6400°	318	+14	- 5050
16-Ketone	1745		312		+ 9120°	296		+ 9390
15 α -Bromo-16-ketone	1759	+14	330	+18	+ 5980°	308	+12	+ 5480
17 β -Bromo-16-ketone	1763	+18	320	+ 8	+13230°	298	+ 2	+11580

4. 3-Methoxy-16-hydroxy-13 α -estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one
p-Bromobenzoate のX線結晶解析

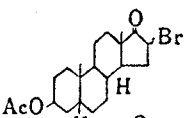
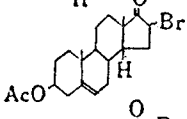
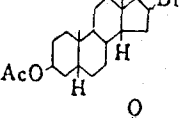
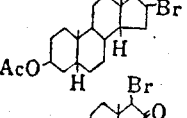
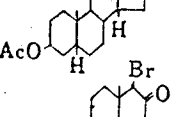
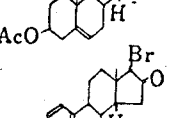
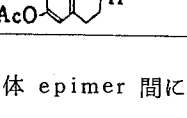
先に述べたことごとく C/D-cis 系 17-ketosteroid は *tert*-BuOK の存在下容易に 16 位が空気酸化をうけ、diosphenol を生成する。この性質は C/D-trans 系の 17-ketosteroid が diketone 型をとるのと対照的で興味深い。C/D-cis 系が安定な diosphenol 型をとり得るのは C/D 環の融合形式に起因し C 環の立体配座に変化がもたせる結果と推測される。そこで 16-hydroxy- Δ^{15} -17-ketosteroid の *p*-bromobenzoate を用い X 線結晶解析によりこの点の解明を試みた。

(21a) をピリジン中 *p*-ブロム安息香酸クロリドと反応させて *p*-bromobenzoate (21a) を合成し X 線結晶解析の素材とした。CuK α 線を使用して四軸自動回折計で強度を測定し $2\theta = 120^\circ$ 以内の反射 1507 個のうち 1408 個の観測値から先鋭化 Patterson 関数を計算し臭素原子の座標を決定する方法によった。最終的な精密化は HBLS プログラムを用いて block diagonal least-squares refinement を行ない R 値 0.106 を得た。その結果 13 α 系 D 環 diosphenol 体では C 環がやや歪みをうけた boat 型をとることが明らかとなった。すなわち C/D-cis では C 環の立体配座の変化により D 環が平面構造をとりやすく 16-ketone のエノール化を助けているものと考えられる。

5. α -Bromoketosteroid のポーログラフィー

各種 α -bromoketosteroid についてポーログラフィーにおける半波電位と立体化学的因子との関係を考察することを試みた。まず 3 β -acetoxy-16 α -bromoandrostan-17-one をモデル化合物にとりあげ還元波の性質を検討した。その結果 α -bromoketosteroid の半波電位は pH 依存性であり、限界電流は拡散支配であることが明らかとなった。ついで 4 組の 16-ketone について一定の条件下半波電位を測定した (Table VI)。いずれの α -bromo-

Table VI Half-Wave Potentials of Epimeric α -Bromoketosteroids

Compound		Configuration of bromine	$E_{1/2}$ (<i>V</i> vs. S. C. E.)	$ 4E_{1/2} $ (<i>V</i>)
	I	α (b)	-0.24	0.09
		β (b)	-0.33	
	II	α (b)	-0.22	0.05
		β (b)	-0.27	
	III	α (q-e)	-0.30	0.05
		β (q-a)	-0.25	
	IV	α (b)	-0.21	0.02
		β (b)	-0.19	
	V	α (q-a)	-0.27	0.73
		β (q-e)	-1.00	
	VI	α (q-a)	-0.28	0.70
		β (q-e)	-0.98	
	VII	α (q-a)	-0.23	0.81
		β (q-e)	-1.04	

ketone 体 epimer 間にも半波電位の差があり、両者の被還元性に難易がみられた。17 β -Bromo-16-ketone (V-VII), 14 β 系 16 α -bromo-17-ketone (III) の C-Br 結合はいずれも quasi-equatorial であり, quasi-axial 結合をもつそれぞれの epimer より負の半波電位を示した。これらの結果は 6 員環 α -haloketone におけるハロゲンの立体配座とポーラログラフ的還元の難易との関係が 5 員環にも適用できることを示唆する。さて, 16-bromo-17-ketone 各組 epimer のうち C/D-trans 型では 16 β -ブロム体, C/D-cis 型では 16 α -ブロム体の方が熱力学的により安定なことが知られている (Table VII)。この平衡系で安定な epimer の方が半波電位においてより負の値を示すが C/D-trans および 13 α 系ステロイドの 16-bromo-17-ketone 体の各 epimer の C₁₆-Br 結合はいずれも bi-sectional である。したがって還元の難易をハロゲンの熱力学的安定性の差異にもとづく と解釈すればポーラログラフ的挙動をすべて一義的に説明することができる。ポーラログラ

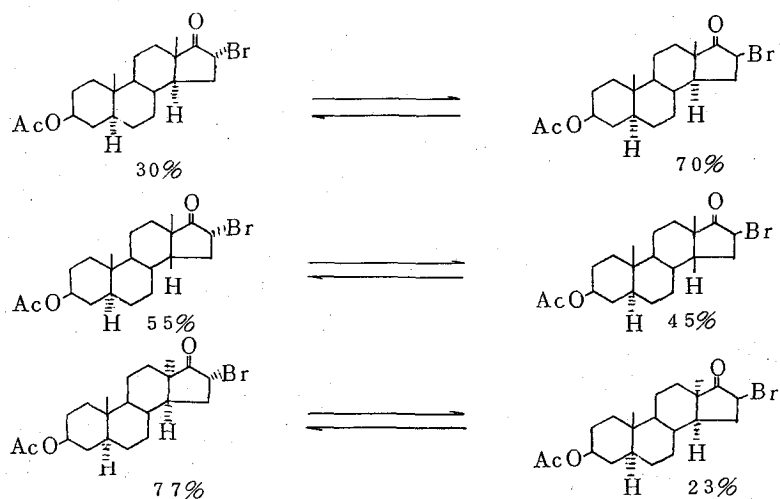


Chart 5 Proportions of Epimeric 16-Bromo-17-ketones at Equilibrium

フィーは分光学的手法あるいはGLCによる分析が困難な α -bromoketosteroid についても半波電位から詳細な立体化学的情報を得ることが可能であり立体配座解析の一助として役立つものと思われる。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は天然物を化学修飾した変形ステロイド剤の開発を究極の目標としてとくに13 α 系の α -ブロム-16-および17-ケトステロイドの合成、 α -ブロムケトン体の分光学的データにもとづくD環の立体配座解析ならびにそれらの基礎となる方法論の有用性を検討したものである。

まず、13 α および14 β 系ステロイドepimerのガスクロマトグラフ的挙動を精査してcis融合が保持値に一定の寄与をもたらすことを明らかにした。また、通常弁別困難な16-および17-ケトンの位置異性体をオキシム化後TMS化し、微少差を拡大することによって分離する方法を開発するとともに α -ハロケトン体のポーラログラフィーにおける半波電位が立体配座解析に有用な情報を与えることを示した。

つぎにA/B環の化学構造上の差異がD環の立体配座におよぼす影響を観察するため estratriene 系および androst-5-ene 系の17-ブロム-16-ケトン合成し、得られるC₁₇-Br結合の機器データ(IR, UV, NMR, ORDおよびCD)からD環は5 α -H系と同様 half-chair 型をとることを立証した。

13 α 系ステロイドについても estratriene 構造をもつ α -ブロム-16-および17-ケトン合成し、化学的に立体配位を証明したのちそれらの分光学的諸性質を吟味して16-および17-ケトステロイドのD環はそれぞれ half-chair 型, envelope 型であることを明らかにした。

最後に13 α 系の16,17-ジケトン体がC/D-trans系とは異なり diosphenol 構造をとりやすい性質を説明するため 3-methoxy-16-hydroxy-13 α -estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one p-bromobenzoate を調製し、X線結晶解析を試みた。その結果C環がやや歪みをうけた boat 型であることが証明され、C環の立体配座の変化が16-ケトンのエノール化した平面構造をとりやすくしていることが明らかとなった。

以上のごとく本研究は変形ステロイドの化学に数々の新知見を加え、とくに従来未開拓であった13 α 系ステロイドについてはその測定対象となる α -ハロケトン体の合成法を確立するとともに各種機器分析法を駆使して立体配座解析を行っており、その内容は学位を授与するに十分値するものと認める。